

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



EP04/07470

REC'D 27 JUL 2004	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 33 393.2

Anmeldetag: 23. Juli 2003

Anmelder/Inhaber: LTS Lohmann Therapie-Systeme AG,
56626 Andernach/DE; Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co KG, 55216 Ingelheim/DE.

Bezeichnung: Transdermales Therapeutisches System mit
dem Wirkstoff Pramipexol

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 8. Juni 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wehner

Transdermales Therapeutisches System mit dem Wirkstoff Pramipexol

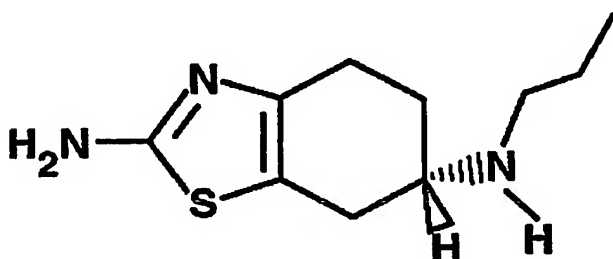
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung von Pramipexol. Sie bezieht sich insbesondere auf ein selbstklebendes Pramipexol-TTS, das befähigt ist, den Wirkstoff Pramipexol als Base kontinuierlich über einen längeren Zeitraum von vorzugsweise 4 bis 7 Tagen an eine Person abzugeben, die auf eine kontinuierliche Versorgung mit einer wirksamen Menge dieses Wirkstoffs angewiesen ist.

Ein transdermales therapeutisches System (TTS) ist eine schichtförmig aufgebaute pharmazeutische Darreichungsform, die aus mindestens einer wirkstoffhaltigen Polymerschicht und einer für den Wirkstoff in der Regel undurchlässigen Rückschicht besteht. Wahlweise kann das TTS auch weitere Schichten enthalten, häufig z. B. eine die Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffs kontrollierende Membran, eine die Haftung des TTS auf der Haut des Patienten gewährleistende Haftkleberschicht, eine Sperrschicht, und eine Schutzschicht, welche die den Wirkstoff abgebende Seite des TTS bis zur Anwendung bedeckt. In einem besonders einfach aufgebauten TTS ist die wirkstoffhaltige Polymerschicht selbst haftklebend ausgestattet, so daß auf eine zusätzliche Haftkleberschicht, einen z. B. ein kreisförmiges Reservoir einschließenden Klebering oder ein zusätzliches haftklebendes Überpflaster (Deckpflaster) verzichtet werden kann. Ein TTS ist aufgrund seiner Konstruktionselemente befähigt, den Wirkstoff kontinuierlich und kontrolliert an die Haut des Patienten abzugeben. Nach dem Durchgang durch die verschiedenen äußeren Schichten der Haut wird der pharmazeutische Wirkstoff von den darunter liegenden Blutgefäßen aufgenommen. Durch die kontinuierliche Abgabe erhält man besonders gleichmäßige Plasmaspiegel. Auch bringt die transdermale Verabreichung den Vorteil der Umgehung des Magen-Darm-Trakts mit sich.

Der Wirkstoff Pramipexol besitzt die chemische Bezeichnung (S)-2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazol. Der Wirkstoff ist somit chemisch gesehen eine Base. Er besitzt die CAS Registry-Nr. [104632-26-0] und gilt als der erste nicht-ergotische, präsynaptische Dopamin-D₂-Agonist. Der Wirkstoff ist in Form des Hydrochlorids als Tablette unter den Markennamen Sifrol® und Mirapex® erhältlich.

Als solcher wird er als Parkinsonmittel und zur Behandlung von extrapyramidalen Störungen eingesetzt. Man verwendet Pramipexol bei idiopathischem (ohne erkennbare Ursache, gleichsam von selbst entstanden) Morbus Parkinson sowohl im frühen Stadium wie auch im fortgeschrittenen Stadium, hierbei auch in Kombination mit Levodopa.

Die chemische Formel von Pramipexol ist:



Bei der Behandlung von Parkinson'scher Krankheit mit oral applizierbarem Pramipexol muss zunächst für jeden Patienten die individuelle Dosis ermittelt werden, die optimal auf die Wirksamkeit und die Verträglichkeit abgestimmt ist. Diese Dosistitration erfolgt meistens in wöchentlichen Abständen; wobei man in der ersten Woche dreimal täglich eine Pramipexol-Hydrochlorid-Menge verabreicht, die 0,088 mg Pramipexol-Base entspricht. In der zweiten Woche wird dreimal täglich eine Pramipexol-Hydrochlorid-Menge verabreicht, die 0,18 mg Pramipexol-Base entspricht. In der dritten Woche wird schließlich dreimal täglich eine Pramipexol-Hydrochlorid-Menge verabreicht, die 0,36 mg Pramipexol-Base entspricht.

Nachdem auf diese Weise die individuelle Dosis eingestellt ist, entspricht die durchschnittliche Tagesdosis im allgemeinen 1,5 mg Pramipexol-Hydrochlorid, was eine dreimal tägliche orale Verabreichung von 0,36 mg Pramipexol-Base bedeutet.

Unter Morbus Parkinson versteht man eine Erkrankung der Stammganglien die vor allem durch Bewegungsstörungen gekennzeichnet ist.

Neben der Behandlung des Morbus Parkinson wird Pramipexol auch zur Behandlung des sogenannten Restless-leg Syndroms eingesetzt; vergleiche DE 197 01 619 A1, auf das vollinhaltlich Bezug genommen wird.

5 Zum Stand der Technik zählen transdermale therapeutische Systeme (TTS) mit dem Wirkstoff Pramipexol, insbesondere seinem (-)-Enantiomeren sowie pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen. So beschreibt EP 428 038 A2 transdermale therapeutische Systeme mit einem Wirkstoffreservoir aus einem emulsionspolymerisierten Polyacrylat und 5 bis 30 Gew.-% des Wirkstoffs Pramipexol. Als bevorzugtes Trägermaterial wird Eudragit NE 30 D® der Firma Röhm GmbH Darmstadt eingesetzt. Dieses Produkt ist in Form einer wäßrigen Dispersion eines Copolymerisats mit neutralem Charakter auf Basis von Ethylacrylat und Methylmethacrylat mit einem Trockensubstanzanteil von 30% erhältlich. Das mittlere Molekulargewicht liegt bei 800 000. Aus Eudragit NE 30 D® können wirkstoffhaltige Folien hergestellt werden, die jedoch nicht haftklebend sind. Die wirkstoffhaltigen Reservoirs in besonderen Ausführungsformen dieser TTS besitzen eine Fläche von 20 cm², eine Dicke von 200 µm und einen Wirkstoffgehalt von 9 Gew.-%. Die mit einem Deckpflaster zur Befestigung auf der Haut versehenen wirkstoffhaltigen Reservoirs waren in der Lage, eine Tagesdosis von etwa 2,5 mg über einen Zeitraum von 3 bzw. 4 Tagen an zwei Probanden abzugeben. In-vitro Untersuchungen an Mustern dieser TTS zeigten, daß nach 4 Tagen bereits etwa 70 % der Wirkstoffmenge abgegeben war und daß in den nachfolgenden drei Tagen nur noch etwa weitere 10 % der ursprünglich im Reservoir vorhandenen Wirkstoffmenge freigesetzt werden kann.

25 Das US-Patent 6,465,004 B1 offenbart ein transdermales therapeutisches System, welches neben dem pharmazeutischen Wirkstoff und einem oder mehreren Klebern als wasserunlöslichen, aber im Kleber löslichen Bestandteil Celluloseacetatbutyrat enthält. Hierbei handelt es sich um ein verestertes Cellulosederivat, welches die Kristallisation des Wirkstoffs im Haftkleber verhindern soll. Auch Pramipexol wird als 30 ein pharmazeutischer Wirkstoff in Betracht gezogen. Es ist jedoch nicht offenbart, ob ein entsprechend aufgebautes Pramipexol-TTS für die kontinuierliche Verabreichung des Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum von vorzugsweise 4 bis 7 Tagen geeignet ist.

Die deutsche Offenlegungsschrift DE 100 33 853 A1 offenbart transdermale therapeutische Systeme, die neben dem pharmazeutischen Wirkstoff (darunter auch Pramipexol) und einem Matrixmaterial als weiteren Bestandteil hochdisperses Siliciumdioxid enthalten. Ein Pramipexol-TTS, welches befähigt ist, eine wirksame Menge dieses Wirkstoffs kontinuierlich über einen längeren Zeitraum von vorzugsweise 4 bis 7 Tagen zu verabreichen, ist nicht offenbart.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein selbstklebendes transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verfügung zu stellen, das – nach Ermittlung einer individuellen Tagesdosis – den Wirkstoff Pramipexol in der Dauerphase der Therapie kontinuierlich an den Patienten abgibt, ohne daß eine dreimal tägliche Verabreichung einer oralen Tablette nötig ist. Auch soll die wirkstoffhaltige Polymerschicht bzw. die der Haut zugewandte Seite des TTS haftklebend ausgerüstet sein, so daß auf die Verwendung eines zusätzlichen haftklebenden Überpflasters zur Fixierung auf der Haut verzichtet werden kann. Vorzugsweise soll in dieser Dauerphase die Verabreichung eines transdermalen therapeutischen Systems in einer Weise erfolgen, die den Patienten für einen längeren Zeitraum, vorzugsweise für 4 bis 7 Tage ausreichend mit Wirkstoff versorgt.

Gelöst wird die Aufgabe durch ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) mit dem Wirkstoff Pramipexol, welches den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum, der vorzugsweise 4 bis 7 Tage beträgt, kontinuierlich an eine Person, die den Wirkstoff Pramipexol benötigt, abgibt.

Ein solches TTS enthält eine – vorzugsweise wirkstoffundurchlässige – Rückschicht, mindestens eine wirkstoffhaltige Schicht und eine vor Gebrauch zu entfernende Schutzschicht, wobei die wirkstoffhaltige Schicht den Wirkstoff Pramipexol enthält. Unter der Bezeichnung Pramipexol sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung das *S*-(-)-Enantiomer, sowie das *R*-(+)-Enantiomer und ein – vorzugsweise racemisches – Gemisch dieser beiden Enantiomere, vorzugsweise das *S*-(-)-Enantiomer, zu verstehen. In diesen Formen kann Pramipexol als freie Base, als Hydrat, Solvat oder pharmazeutisch akzeptables Salz (z. B. als Hydrochlorid) in der mindestens einen

wirkstoffhaltigen Schicht enthalten sein. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Pramlpexol als *S*(-)-Enantiomer in Form der freien Base.

Die wirkstoffhaltige Schicht enthält weiterhin einen Haftkleber, der befähigt ist, das TTS während der gesamten Applikationsdauer von vorzugsweise 4 bis 7 Tagen auf einer einzigen Stelle der Haut des Anwenders sicher zu befestigen. Das TTS kann auch weitere Schichten enthalten, zum Beispiel eine die Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffs kontrollierende Membran, mindestens eine zusätzliche wirkstoffhaltige Schicht, mindestens eine Stützschrift zur Erhöhung der mechanischen Stabilität des TTS und eine auf der der Haut zugewandten Seite des TTS befindliche Haftkleberschicht.

Haftkleber, die für die wirkstoffhaltige Schicht und ggf. die auf der der Haut zugewandten Seite des TTS befindliche Haftkleberschicht geeignet sind, stammen aus der Gruppe der Silikone, Polyisobutylene und Polyacrylate. Als besonders geeignet erwiesen sich Polyacrylate (Acrylathaftkleber) ohne Carboxylgruppen.

Ebenso waren Silikonhaftkleber (z. B. Dow Corning Bio-PSA Q7-4301), Haftkleber auf Basis von Polyisobutylen/Polybuten (PIB/PB) und Kombinationen von Styren-Isopren-Styren Block-Copolymeren in Kombination klebenden Harzen geeignet.

Die wirkstoffhaltige Schicht kann aus einer einzigen, vorzugsweise homogenen, wirkstoffhaltigen Haftkleberschicht bestehen, aber auch aus zwei oder mehreren Schichten aufgebaut sein, die sich in der Polymer- und Wirkstoffzusammensetzung unterscheiden. Die Haftkleberschicht kann auch aus einer Mischung von zwei oder mehreren verschiedenen Haftklebern aufgebaut werden.

Polyacrylate werden generell durch Polymerisation verschiedener Monomere (mindestens ein Monomer aus der Gruppe umfassend Acrylsäure, Methacrylsäure, Acrylsäureestern und Methacrylsäureestern, ggf. zusammen mit Vinylacetat) und insbesondere aus deren Mischungen hergestellt. Als Lösungsmittel bei der Polymerisation zur Herstellung eines geeigneten Polyacrylats werden vorzugsweise organische Lösungsmittel, in manchen Fällen auch Wasser verwendet.

In Abhängigkeit von der Struktur der bei der Polymerisation eingesetzten Monomere erhält man Polyacrylate, die funktionelle Gruppen enthalten können. Weit verbreitet sind Polyacrylate mit -OH-Gruppen (Hydroxylgruppen) und solche mit -COOH-Gruppen (Carboxylgruppen) als funktionellen Gruppen. Hydroxylgruppenhaltige

5 Polyacrylate erhält man bei der Verwendung von hydroxylgruppenhaltigen Acrylsäureestern und / oder hydroxylgruppenhaltigen Methacrylsäureestern als einzigem Monomer bzw. als Bestandteil im Monomerengemisch.

Carboxylgruppenhaltige Polyacrylate entstehen, wenn Acrylsäure und / oder Methacrylsäure als Monomer oder im Monomerengemisch verwendet werden.

10 Carboxylgruppenfreie Polyacrylate sind daher solche, die ohne Verwendung von Acrylsäure bzw. Methacrylsäure aus einem monomeren (Meth)acrylsäurederivat bzw. einem entsprechenden Monomerengemisch hergestellt werden.

Zur den hydroxylgruppenhaltigen Polyacrylaten zählt beispielsweise Durotak 2287, 15 dessen Monomerenzusammensetzung gemäß WO 96/40087 Vinylacetat, 2-Ethylhexylacrylat, Hydroxyethylacrylat und Glycidylacrylat ist und das von der Fa. National Starch hergestellt wird. Dieses Polyacrylat hat sich als stabiles und gut verträgliches haftklebendes Polymer für die Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen erwiesen.

20

Überraschend hat sich nun gezeigt, daß als Haftkleber aus der Gruppe der Polyacrylate insbesondere solche befähigt sind, Pramipexol in ausreichender Menge aufzunehmen und die gewünschten Erfordernisse der kontrollierten Freisetzung über einen längeren Zeitraum von vorzugsweise 4 bis 7 Tagen zu erfüllen, die frei sind 25 von Carboxylgruppen. Es ist nicht erforderlich, Hilfsstoffe zur Erzeugung pH-kontrollierter Bedingungen auf der Haut (z. B. eine schwache Säure, eine schwache Base oder anorganische oder organische Salze, die ein Puffersystem auf der Haut bilden), Kristallisationsinhibitoren oder hochdisperses Siliciumdioxid in einer penetrationsfördernden Menge der Matrix zuzugeben. Die Herstellung dieser 30 Haftkleber aus der Gruppe der Polyacrylate erfolgt dabei ausschließlich durch Polymerisation in einem organischen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch – nicht in Wasser oder einer wäßrigen Dispersion.

Als Polyacrylate kommen somit Polymere (Homopolymere, Copolymere und Block-Copolymere) in Frage, die aus Monomeren der Gruppe umfassend Acrylsäureester, Methacrylsäureester und deren Mischungen, gegebenenfalls mit zusätzlichem Vinylacetat hergestellt werden können.

5

Die am besten geeigneten Acrylsäureester und Methacrylsäureester sind dabei solche, die lineare, verzweigte oder cyclische aliphatische C₁-C₁₂-Substituenten ohne sonstige funktionelle Gruppen tragen. Zu dieser Gruppe zählen insbesondere n-Butylacrylat, n-Butylmethacrylat, Ethylacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, Ethylmethacrylat, 10 Methylacrylat, Methylmethacrylat, tert.-Butylacrylat, sec.-Butylacrylat, tert.-Butylmethacrylat, Cyclohexylmethacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Isobornylmethacrylat, Isobutylmethacrylat, Isopropylacrylat und Isopropylmethacrylat. Besonders bevorzugt sind 2-Ethylhexylacrylat und Methylacrylat.

15

Doch können auch Acrylsäureester und Methacrylsäureester in dem zur Herstellung des Polyacrylats verwendeten Monomerengemisch enthalten sein, die funktionelle Gruppen tragen. Hierunter sind in erster Linie hydroxylgruppenhaltige Ester zu verstehen, also 2-Hydroxyethylacrylat, 2-Hydroxyethylmethacrylat, 3-Hydroxypropylacrylat und 3-Hydroxypropylmethacrylat. Aber auch Stoffe wie 20 Acrylamid, Dimethylaminoethylacrylat etc. können im Sinne dieser Beschreibung als funktionelle Gruppen enthaltende Acrylsäureester und Methacrylsäureester verstanden werden.

25

Der Anteil von Acrylsäureestern und Methacrylsäureestern, die derartige funktionelle Gruppen enthalten, soll dabei im Monomerengemisch kleiner oder gleich 10 Gew.-% betragen. Vorzugsweise beträgt der Anteil von funktionelle Gruppen enthaltende Acrylsäureester und funktionelle Gruppen enthaltende Methacrylsäureester im Monomerengemisch weniger als 2 Gew.-%. In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt der Anteil von funktionelle Gruppen enthaltende Acrylsäureester und 30 funktionelle Gruppen enthaltende Methacrylsäureester im Monomerengemisch weniger als 0,2 Gew.-%. Besonders bevorzugt ist ein Monomerengemisch, das keine funktionelle Gruppen enthaltende Acrylsäureester und Methacrylsäureester enthält.

Wie bereits erwähnt, kann jedoch auch Vinylacetat als Co-Monomer zusammen mit mindestens einem Monomeren aus der Gruppe der Acrylsäureester und Methacrylsäureester zur Herstellung des Polyacrylats verwendet werden. Der Anteil des Vinylacetats in dem zur Herstellung dieses Polyacrylats verwendeten Monomerengemisch sollte unterhalb von 50 Gew.-%, vorzugsweise unterhalb von 25 Gew.-% liegen. Besonders bevorzugt ist ein Vinylacetatgehalt zwischen 0 und 5 Gew.-%.

Der Anteil von Pramipexol in Form der Base in gelöster, emulgierter oder dispergierter Form in einem der oben genannten Haftkleber kann unterhalb von 75 Gew.-% liegen. Vorzugsweise liegt er im Bereich zwischen 2 und 40 Gew.-%, besonders bevorzugt ist ein Bereich zwischen 10 und 25 Gew.-%. Allerdings hängt die optimale Beladung des Haftklebers mit Wirkstoff auch von den speziellen Anforderungen hinsichtlich der zeitlich gewünschten Freisetzung, dem Vorhandensein weiterer Bestandteile in der wirkstoffhaltigen Haftkleberschicht und den dadurch vorhandenen physikalisch-chemischen Bedingungen ab. Sofern der Wirkstoff Pramipexol in der wirkstoffhaltigen Schicht dispergiert vorliegt, besitzen die festen Partikel des Wirkstoffs vorzugsweise eine Größe unterhalb von 20 µm.

Die transdermalen therapeutischen Systeme können zur verbesserten Lösung des Wirkstoffs im Polymer ein oder mehrere Lösungsmittel enthalten. Hierfür kommen Propylenglykol, Ethyloleat, 1,2-Propandiol, 1,3-Butandiol, Transcutol, Propylenglykolmonocaprylat, Solketal, Ölsäure, 1-Methyl-pyrrolidon, Glycerol, Lauryllactat, Triacetin, Glycerolmonooleat, Sorbitanmonooleat und Sorbitantrioleat in Frage. Besonders bevorzugt sind Propylenglykol, Butandiol und Lauryllactat.

Das TTS kann zur Erhöhung der Stabilität Antioxidantien enthalten, z. B. Ascorbinsäure, Ester der Ascorbinsäure, Natrium-EDTA, Bisulfit etc., die vorzugsweise in einem Gewichtsanteil bis zu 1% in der wirkstoffhaltigen Schicht enthalten sein können. Auch bewirkt das Lagern des TTS in einer luftdichten Primärverpackung (Blisterpackung, Siegelrandbeutel) unter Schutzgasatmosphäre (N₂, Ar, etc.) eine Erhöhung der Stabilität.

Die zugelassenen maximale tägliche Dosis für Pramipexol, bezogen auf die Base des Pramipexols, im Rahmen der Therapie der Parkinson'schen Krankheit liegt bei 3,2mg pro Tag. Bezogen auf ein Transdermales Therapeutisches System, das einen Wirkstoff Pramipexol an die Haut abgebende Fläche von 20 cm² aufweisen soll, ergibt sich daraus eine erforderliche Fluxrate von 6,25 µg/cm² h.

Ein besonders bevorzugtes Transdermales Therapeutisches System ist befähigt, Pramipexol über den Zeitraum von 8 Stunden nach Applikation bis 72 h nach Applikation mit einer Fluxrate oberhalb von 5 µg/cm² h abzugeben.

Pramipexol kann mittels des hier beschriebenen Transdermalen Therapeutischen Systems zur therapeutischen Behandlung bzw. zur Minderung der Symptome von Depression, Tremor, ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), Anhedonie, HIV-Demenz, Drogenabhängigkeit und Schizophrenie verwendet werden. Es wird bevorzugt zur Behandlung von ALS (amyotrophic lateral sclerosis), Fettleibigkeit (Adipositas), Fettsucht (Obesity) und Diabetes sowie wegen seiner neuroprotektiven Wirkung und seiner antikonvulsiven Wirkung eingesetzt. Besonders bevorzugt wird das Pramipexol enthaltende TTS bei dem Restless Leg-Syndrom und bei der Parkinson'schen Krankheit eingesetzt.

Die folgenden Beispiele sollten die vorliegende Erfindung näher erläutern, ohne daß sie als Einschränkung auf diese Fälle zu betrachten sind.

Beispiel 1:

Aus 10 Gew.-% Pramipexol (als Base), 20 Gew.-% Butandiol und 70 Gew.-% Durotak 2287 wird eine Mischung hergestellt, die mittels Rakelauftrag auf eine als spätere Rückschicht dienende Trägerfolie zu einer – nach Trocknung – haftklebenden Schicht mit einem Flächengewicht von 200 g/m² ausgestrichen wird. Aus dem so erhaltenen zweischichtigen Laminat aus Rückschicht und wirkstoffhaltiger Haftkleberschicht werden TTS-Muster ausgestanzt, die für die in-vitro Untersuchungen einsetzbar sind.

Beispiel 2

Ein aus Rückschicht und zwei wirkstoffhaltigen Schichten bestehendes TTS wird hergestellt. Die erste wirkstoffhaltige Schicht (Reservoirschicht) besteht aus 40 Gew.-% Pramipexol (Base) und 60 Gew.-% Durotak 2287 und besitzt ein Flächengewicht von 100 g/m². Die zweite wirkstoffhaltige Schicht (Haftkleberschicht) besteht aus 3 Gew.-% Pramipexol (Base) und 97 Gew.-% Durotak 2287 und besitzt ein Flächengewicht von 30 g/m². Aus dem so erhaltenen, aus Rückschicht, Reservoirschicht und Haftkleberschicht bestehenden Laminat werden TTS-Muster für die in-vitro Untersuchungen ausgestanzt.

10

Beispiel 3

Für die beiden TTS-Muster der Beispiele 1 und 2 wurden der Flux an Pramipexol über die humane Vollhaut in-vitro bestimmt.

Die in-vitro Untersuchungen wurden mit einer modifizierten Franz-Zelle durchgeführt. Als Membran diente Humanvollhaut, die aus plastischen Operationen stammt. Die TTS Fläche betrug 1,54 cm². Als Akzeptorlösung diente eine Phosphatpufferlösung pH 7,4 die mit 0,1% Natriumazid versetzt war. Das Akzeptorvolumen betrug 9 ml und wurde nach 24, 32, 48, 56 und 72 Stunden komplett entnommen und durch neue Pufferlösung ersetzt. Die Franz-Zellen befanden sich in einem Wasserbad, dessen Temperatur auf 32°C eingestellt war. Der Gehalt an Pramipexol in der Phosphatpufferlösung wurde mittels einer geeigneten HPLC Analytik bestimmt.

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 1 und 2 aufgeführt. Es konnte mittels dieser in-vitro Untersuchungen an humaner Vollhaut gezeigt werden, daß TTS-Formulierungen, die mindestens eine wirkstoffhaltige Schicht mit 10 bis 40 Gew.-% Pramipexol in Form der Base enthalten, für eine kontinuierliche transdermale Verabreichung dieses Wirkstoffs von bis zu 7 Tagen geeignet sind.

Als ungeeignet zur Herstellung erwiesen sich solche Kleber, die Carboxylfunktionen als funktionelle Gruppen im Polymer aufweisen (z.B. Durotak 2051 oder Durotak 2353), d. h. die unter Verwendung von Acrylsäure bzw. Methacrylsäure hergestellt wurden.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur kontinuierlichen
5 Verabreichung von Pramipexol, umfassend eine Rückschicht und mindestens eine wirkstoffhaltige Polymerschicht, die den Wirkstoff Pramipexol enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht mindestens ein haftklebendes Polymer aus der Gruppe der Silicone (Polydimethylsiloxane), der Polyisobutylene, der Polybutene, der Styrol-
10 Isopren-Styrol-Block-Copolymere in Kombination mit Harzen, und der carboxylgruppenfreien Polyacrylate enthält.
2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine weitere Haftkleberschicht, eine zusätzliche, die Geschwindigkeit der Freisetzung von Pramipexol kontrollierende Membran, eine zusätzliche wirkstoffhaltige Schicht
15 oder eine zusätzliche Stützschrift enthält.
3. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das haftklebende Polymer ein carboxylgruppenfreies Polyacrylat ist, welches durch Polymerisation eines Monomerengemisches von mindestens einem Acrylsäureester oder Methacrylsäureester herstellbar ist.
- 20 4. TTS nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Monomerengemisch mindestens ein Acrylsäureester oder Methacrylsäureester mit linearen, verzweigten oder cyclischen aliphatischen C₁-C₁₂-Substituenten ohne sonstige funktionelle Gruppen enthält.
- 25 5. TTS nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Monomerengemisch zusätzlich mindestens einen hydroxylgruppenhaltigen Acrylsäureester oder einen hydroxylgruppenhaltigen Methacrylsäureester in einem Gewichtsanteil unterhalb von 10% enthält.
6. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Monomerengemisch zusätzlich Vinylacetat in einem
30 Gewichtsanteil unterhalb von 50%, vorzugsweise unterhalb von 25% und besonders bevorzugt zwischen 0 und 5% enthält.
7. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Pramipexol in der wirkstoffhaltigen Polymerschicht in gelöster, emulgierter und / oder dispergierter Form vorliegt.

8. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Pramipexol als *S*-(—)-Enantiomer, *R*-(+)-Enantiomer oder racemisches Gemisch dieser beiden Enantiomere in der wirkstoffhaltigen Polymerschicht enthalten ist.
- 5 9. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Pramipexol als freie Base, als Hydrat, Solvat und / oder pharmazeutisch akzeptables Salz in der wirkstoffhaltigen Polymerschicht enthalten ist.
- 10 10. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Pramipexol als *S*-(—)-Enantiomer in Form der freien Base in der wirkstoffhaltigen Polymerschicht enthalten ist.
11. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es befähigt ist, den Wirkstoff Pramipexol über einen Zeitraum von 4 bis 7 Tagen kontinuierlich an die Haut eines Patienten abzugeben.
- 15 12. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es befähigt ist, den Wirkstoff Pramipexol über den Zeitraum zwischen 24 Stunden ab Verabreichung bis 168 h ab Verabreichung mit einer Fluxrate oberhalb von $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ freizusetzen.
- 20 13. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es befähigt ist, den Wirkstoff Pramipexol über den Zeitraum zwischen 24 Stunden ab Verabreichung bis 72 h ab Verabreichung mit einer Fluxrate oberhalb von $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ freizusetzen
- 25 14. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Pramipexol in einem Anteil unterhalb von 75 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 2 und 40 Gew.-% und besonders bevorzugt zwischen 10 und 25 Gew.-% darin vorliegt.
15. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die tägliche Abgaberate von Pramipexol zwischen 0,1 -
- 30 10 mg, vorzugsweise zwischen 0,5 - 4,5 mg liegt.
16. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht den Wirkstoff Pramipexol in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit enthält.

17. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es zwischen 5-40 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 10-20 Gew.-% Butandiol, 1,2-Propandiol, Propylenglykol und / oder Lauryllactat enthält.
- 5 18. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß bis zu 1% Antioxidantien und / oder Stabilisatoren enthält.
- 10 19. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es zur therapeutischen Behandlung des Krankheitszustands eines Patienten eingesetzt wird, bei dem die Verabreichung von Pramipexol zur Linderung der Symptome und / oder Wiederherstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit beiträgt.
- 15 20. TTS nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand des Patienten durch Depression, Tremor, ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), Anhedonie, HIV-Demenz, Drogenabhängigkeit, Schizophrenie, ALS (amyotrophic lateral sclerosis), Fettleibigkeit (Adipositas), Fettsucht (Obesity) und / oder Diabetes hervorgerufen wird.
- 20 21. TTS nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand des Patienten aufgrund der neuroprotektiven Wirkung und / oder der antikonvulsiven Wirkung von Pramipexol behandelbar ist.
22. TTS nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand das Restless Leg-Syndrom und / oder die Parkinson'sche Krankheit ist.
- 25 23. Verwendung von Pramipexol zur Herstellung eines selbstklebenden Transdermalen Therapeutischen Systems zur therapeutischen Behandlung des Krankheitszustands eines Patienten, bei dem die Verabreichung von Pramipexol zur Linderung der Symptome und / oder Wiederherstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit beiträgt.
- 30 24. Verwendung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand des Patienten durch Depression, Tremor, ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), Anhedonie, HIV-Demenz, Drogenabhängigkeit, Schizophrenie, ALS (amyotrophic lateral sclerosis), Fettleibigkeit (Adipositas), Fettsucht (Obesity) und / oder Diabetes hervorgerufen wird.

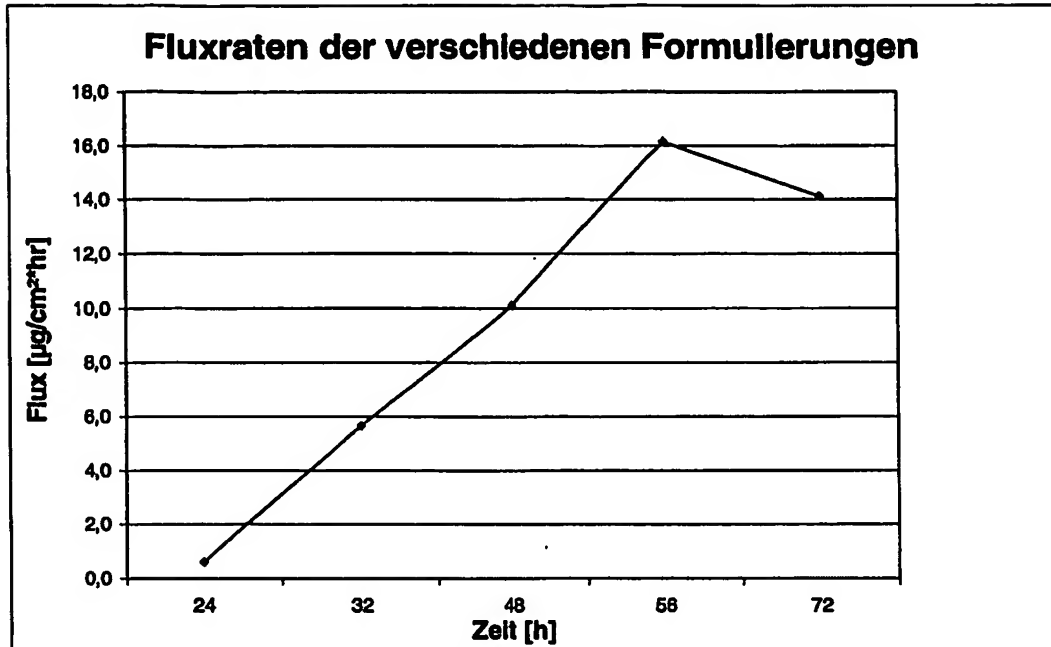
25. Verwendung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand des Patienten aufgrund der neuroprotektiven Wirkung und / oder der antikonvulsiven Wirkung von Pramipexol behandelbar ist.
26. Verwendung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand das Restless-leg Syndrom und / oder die Parkinson'sche Krankheit ist.
27. Verfahren zur Behandlung zur therapeutischen Behandlung des Krankheitszustands eines Patienten, bei dem die Verabreichung von Pramipexol zur Linderung der Symptome und / oder Wiederherstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit beiträgt, umfassend die Schritte:
- a) Befestigen eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS), welches eine Rückschicht und mindestens eine wirkstoffhaltige Polymerschicht mit dem Wirkstoff Pramipexol enthält auf einer unverletzten Stelle der Haut eines Patienten, und
 - b) kontinuierliches Verabreichen des Wirkstoffs Pramipexol an die Haut des Patienten über einen längeren Zeitraum, dadurch gekennzeichnet, daß das Befestigen mittels einer wirkstoffhaltigen Polymerschicht erfolgt, die mindestens ein haftklebendes Polymer aus der Gruppe der Silicone (Polydimethylsiloxane), der Polyisobutylene, der Polybutene, der Styrol-Isopren-Styrol-Block-Copolymere in Kombination mit Harzen, und der carboxylgruppenfreien Polyacrylate enthält.
28. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand des Patienten durch Depression, Tremor, ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), Anhedonie, HIV-Demenz, Drogenabhängigkeit, Schizophrenie, ALS (amyotrophic lateral sclerosis), Fettleibigkeit (Adipositas), Fettsucht (Obesity) und / oder Diabetes hervorgerufen wird.
29. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand des Patienten aufgrund der neuroprotektiven Wirkung und / oder der antikonvulsiven Wirkung von Pramipexol behandelbar ist.
30. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß der Krankheitszustand das Restless Leg-Syndrom und / oder die Parkinson'sche Krankheit ist.

Zusammenfassung

Es wird ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) beschrieben, das befähigt ist, den Wirkstoff Pramipexol über einen Zeitraum von 4 bis 7 Tagen freizusetzen.

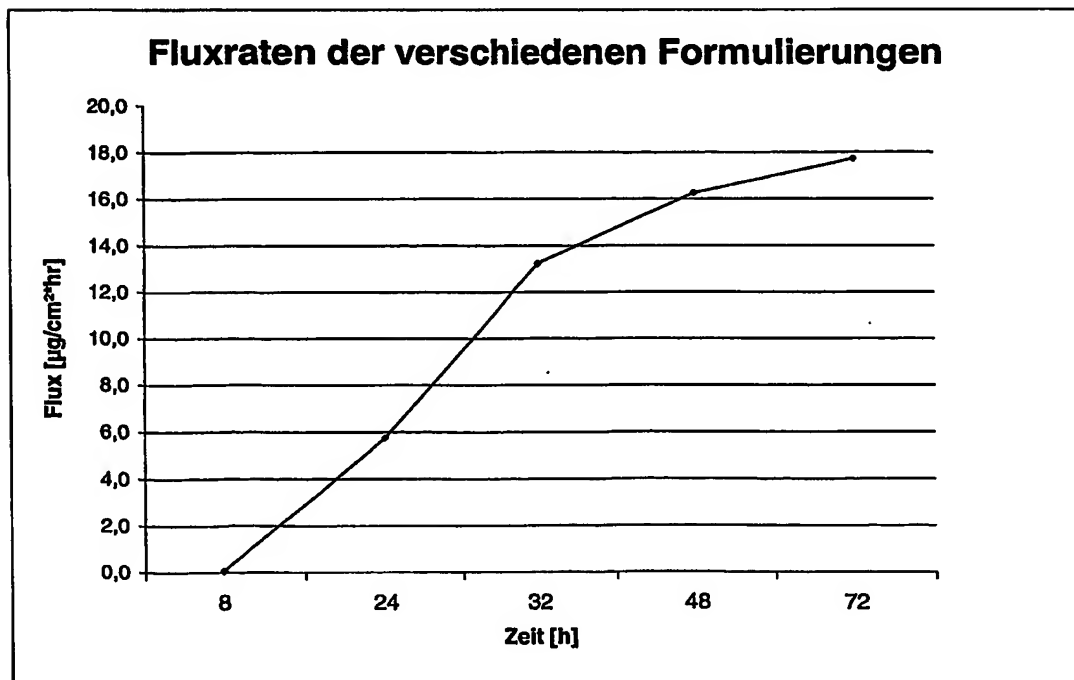
1/1

Abbildung 1: Flux von Rezeptur 1



5

Abbildung 2: Flux von Rezeptur 2



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.